

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00118

医学遗传学家杜传书

郭奕斌

中山大学中山医学院, 医学遗传学教研室, 广州 510080

杜传书教授是我国著名的老一辈医学遗传学家, 他一直致力于蚕豆病病因、发病机理、普查普防、分子诊断和早期防治工作的研究, 为我国医学遗传学的发展和医药卫生事业作出了卓越的贡献。

杜传书教授 1929 年 9 月出生于四川一个医学世家, 父亲杜顺德是华西医学院儿科学教授, 曾在美国取得科学博士(Doctor of Science)学位, 是“蚕豆病”的第一个命名者。自幼良好的家庭氛围的熏陶与影响, 使他笃志学医, 走上了从医报国的道路。1952 年杜教授从四川医学院医疗系毕业, 留校工作两年后于 1954 年调到广州中山医学院工作, 从此开始了他研究 G6PD(葡萄糖-6-磷酸脱氢酶)缺乏症辉煌的人生。



(杜传书: 1929—)

1955 年, 我国粤东地区——广东兴宁县蚕豆病大爆发, 患者达 1 000 人以上, 许多患者被病魔无情地夺去了生命, 情势非常紧急! 该病在长江以南尤

其是广东、广西两广地区和一些边缘山区非常高发。由于此病大多是在食用蚕豆后发生, 在蚕豆收获季节时发病率明显增高, 所以民间俗称“蚕豆病”。该病在当时还是一种未知的重大疑难病症, 病因、发病机制、遗传规律、防治手段都毫无了解, 所以病死率很高。杜教授临危受命, 带领他的团队自始至终奋战在防治蚕豆病的前线, 经过连续几年的艰苦奋战, 终于取得了一个又一个可喜的成果, 使蚕豆病迅速得到控制, 从而挽救了许多患者的生命, 为 G6PD 缺乏症的防治做出了有目共睹的贡献。

功夫不负苦心人, 经过大量艰苦卓绝的努力, 蚕豆病的病因及发病机理的未解之谜被一一破解。那时国外文献报道此病约 1/3 是由花粉引起, 杜教授对此表示异议。他亲自带领助手在蚕豆病开花和花落的那段时间驻守在田边一个月, 没有看到一例由花粉引起的病例。于是他提出否定花粉致病的意见。之后, 国外文献上再也很少见到花粉致病一说。1961 年杜教授首先在我国证实了“蚕豆病”的病因就是由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏所致。1963 年起相继发表了有关“蚕豆病病因发病机制研究”的系列论文^[1~4], 开创了我国酶蛋白病和生化遗传学研究的新领域。为了更好地预防该病的发生, 杜教授结合农村实际, 设计并采用“微量高铁血红蛋白还原试验”, 抽查 38 442 人, 查出 G6PD 缺乏者 2 770 人。这种普查普防做法, 使该地区患病率降低了 50%~82.7%, 住院病死率也由 8%降至 1%以下^[5]。此成果 1979 年获得广东科学大会奖。同年, 杜教授还在实验设备非常简陋、实验条件十分困难的条件下, 鉴定出我国首个 G6PD 生化变异型即“黎族-白沙

收稿日期: 2012-09-29; 修回日期: 2012-10-22

作者简介: 郭奕斌, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 遗传性骨病的基因诊断、产前诊断和胚胎植入前诊断。E-mail: guoyibin@mail.sysu.edu.cn

致谢: 本文在撰写过程中, 曾得到蒋玮莹教授的大力支持, 谨此表示诚挚的谢意!

型”^[6], 并得到国际承认。

1982年杜教授首次获得由国家自然科学基金委资助的科研经费10万元^[7], 这在当时可是一笔相当可观的研究经费! 利用这笔经费, 他主持了“中国人红细胞G6PD缺乏症基因频率及其变异型研究”的大项目, 并创立了又一种检测G6PD活性的既快速简便、又经济微量的新方法—四氮唑蓝定性定量法。此法同样得到广泛认可和推广, 并被收入“美国化学文摘”。随后杜教授又组织了G6PD缺乏症全国大协作, 对我国12个民族近4万人进行了抽样调查, 从中掌握了全国此病基因频率在0.0000~0.4483之间、呈“南高北低”的分布规律, 为全国各地蚕豆病、新生儿核黄疸、药物性溶血等病的预防奠定了良好的基础, 也为我国人类学的深入研究提供了宝贵资料。杜教授还在广东、海南、贵州和四川研究了120多例G6PD缺乏症酶的生化动力学特点, 从中发现、鉴定并首报了16种G6PD生化变异型^[7,8], 得到了国际同行的承认并被邀请访日、访美, 还应邀到香港、台湾和北京国际会议上作有关学术报告。

1983年杜教授以访问学者身份, 应邀到日本东京大学参与“人类遗传学和红细胞酶学”的研究。访日期间, 他学习了许多先进的红细胞酶学技术, 回国后率先在我国广东开展了“红细胞遗传性酶缺陷致溶血性贫血”的研究。他结合临床实际, 先后建立了23种红细胞酶测定法^[7]。在此基础上, 首报了我国几种遗传性红细胞酶缺乏导致的溶血性贫血的病因, 还开展了嘧啶5'核苷酸酶和磷酸葡萄糖异构酶缺乏症变异型酶动力学鉴定的研究工作^[9-14]。这项工作也在国内取得了领先地位, 填补了相关空白。随后, 举办了全国学习班推广。之后, 他又主持了“七·五”攻关项目——“G6PD缺乏致儿童智力低下防治研究”。通过建立检测G6PD携带者的比值法, 提高了杂合子的检出率; 采用综合性防治措施, 使G6PD缺乏致儿童智力低下及死亡率大幅下降。1992年因此获得了卫生部成果推广三等奖。

1987年杜教授应邀到美国加州大学洛杉矶分校血液学Valentine实验室、加州大学旧金山分校的YW Kan(简悦威)实验室、圣地亚哥SCRIPP基金E Beulter基础医学研究所进行有关血液分子遗传学学术访问。

1990年, 杜教授应用DNA测序技术, 在国内率

先开展G6PD基因突变的研究。1991~1992年与台湾学者合作, 采用分子遗传学的技术方法, 鉴定了中国人中存在的7种突变类型, 并获得各型频率的数据^[15,16], 使我国的G6PD研究进入到分子水平, 跨入国际先进行列。后来他和研究生们一起, 又对云南、贵州的彝族、傣族、布依族、白族、水族、纳西族、景颇族、仡佬族、哈尼族的G6PD突变型进行了广泛的研究, 发现在两广地区(广东、广西)和港台汉族中常见的nt1388(G→A)、nt1376(G→T)和nt95(A→G)突变类型, 在以上9个少数民族中也很常见。后来在台湾的一次演讲中, 杜教授正式提出了上述这些民族与汉族为同一源流的设想, 为我国的民族来源及变迁提供了分子进化的依据。1994年杜教授等发表的“人类G6PD顺德型[Gd(-)Shunde]基因在大肠杆菌中的表达”, 以及后来应用定点诱变技术对G6PD基因进行结构与功能的研究, 使G6PD基因的分子水平研究又前进了一步。为了更深入研究G6PD的新突变, 他还建立了筛查nt1388(G→A)、nt1376(G→T)和nt95(A→G)3种常见突变的突变特异性扩增法(现称扩增突变受阻系统, ARMS), 该成果1999年刊登在*Human Heredity*杂志上^[17]。

杜教授非常重视科研成果的转化(现称“转化医学”), 坚持将科研成果向临床应用普及推广, 将科研成果转化为社会生产力。至今已经成功开发了检测G6PD缺乏的几种方法(微量高铁血红蛋白还原试验, 四唑氮蓝定性定量法, G6PD比值定量法, 荧光斑点法等)和筛查地贫的一管筛查法。据不完全统计, 筛查地贫的人数已经超过500万人, 筛查G6PD缺乏症的人数也已经超过106万人。1993年, 他首次获得美国中华医学基金会(CMB)资助的20万美金, 专门用于建立预防遗传病的“广东省三级遗传咨询网”。他亲自下基层讲课建点, 获得基层单位的大力支持和热情欢迎, 工作总结受到美国CMB主席索耶的好评。

在约半个世纪的科研生涯中, 杜教授先后承担了国家“七·五”重点攻关项目1项、国家自然科学基金项目3项、国家计划生育委员会基金1项、“211工程”项目1项、“CMB”项目1项。在中国人G6PD缺乏症的生化遗传学和分子遗传学研究中取得了卓越的研究成果。曾获“国家计生委科技进步一等奖”1项(1989)、“国家科技进步二等奖”1项(1989)、

“国家教委科技进步二等奖”1项(1994)、“卫生部科技推广三等奖”1项(1992)、“卫生部科技进步三等奖”(3项)、“广东省科技进步三等奖”3项。直到退休,杜教授从未离开过科研第一线,即使已经七十高龄,还亲自做实验,成为学生心目中的楷模。

杜教授一生笔耕不辍,著书立说,硕果累累。他的专著《蚕豆病》在国内学术界产生较大反响。他于1982年主编了教材《医学遗传学基础》,后来受人民卫生出版社委托主编了本科教材三期,并与刘祖洞教授合作主编了一部大型参考书《医学遗传学》(第一版,第二版),后者被誉为我国第一部医学遗传学权威性著作。此外,他还参与编写医学百科全书、教材及专著10多种。正是这些著作,使一代又一代的医学本科生和研究生接受到医学遗传学的系统知识。杜教授是我国医学遗传学的教育大师,他培养的学生已经桃李满天下,有的已经成为医学遗传学的知名学者。他淡泊名利,甘当人梯,为我国医学遗传学的发展呕心沥血。已经83岁高龄的杜教授在人民卫生出版社和许多知名专家教授的鼓励倡导下,从2011年起,再次挑起主编第三版大型参考书《医学遗传学》专著的历史重任。由于年事已高,眼疾缠身,杜教授的双眼已经难以大量阅读文献、审阅书稿,为了顺利完成这部巨著,杜教授毅然把两眼的晶状体移植术都做了。相信在不久的将来,这本巨著就能与广大读者见面。

由于成绩斐然、贡献突出,杜教授先后担任过国家计划生育委员会委员、卫生部优生优育咨询委员会委员、中国遗传学会人类遗传学学会副主任委员、广东省医学会委员、广东省医学遗传学会两届主任委员(后任顾问),中山医科大学分子医学研究中心副主任,华南生物科学与技术研究中心学术委员会副主任委员;《中华医学遗传学杂志》、《遗传学报》、《遗传》、《中华血液学杂志》、《中国病理生理杂志》编委,《新医学》编辑室主任等职。1989年是他收获最多的一年,先后获得了“全国先进工作者”(即全国劳动模范)、“全国模范教师”、“南粤优秀教师”、“广东省模范党员”等先进称号。

老骥伏枥,志在千里。已83岁高龄的杜教授至今仍在为国家、为人民发挥着余热,仍在默默无闻、辛勤地耕耘者。他这种对事业执着追求的敬业精神和甘当人梯的奉献精神永远是值得我们学习的。

参考文献(References):

- [1] 杜传书. 蚕豆病病因发病机制研究I: 蚕豆病患者红细胞Heinz小体的观察及其与机械脆性的关系. 中华医学杂志, 1963, 49(11): 725-727. DOI
- [2] 杜传书. 蚕豆病病因发病机制研究II: 蚕豆病患者及其家属红细胞谷胱甘肽(GSH)含量及谷胱甘肽稳定性. 中华医学杂志, 1963, 49(11): 727-731. DOI
- [3] 杜传书. 蚕豆病病因发病原理探讨III: 红细胞 6-磷酸葡萄糖脱氢酶杂合子的研究. 遗传学报, 1974, 1(1): 92-98. DOI
- [4] 杜传书. 蚕豆病病因发病原理探讨IV: 蚕豆病患者及其家属红细胞 6 磷酸脱氢酶活性. 新医学, 1976, (7): 66. DOI
- [5] 许延康, 曾瑞萍, 刘良斌, 华小云, 庄佳骅, 祝小平, 吴敏, 杜传书, 陈祖付, 吴光财, 陈邦悌, 黄远珍, 吴兆洁, 吴克仁, 农元干, 陈秋弘, 苏羽, 林应礼, 何恭敬, 申志衍, 黄沙, 姚世维, 李振华, 袁东河, 卜秋红, 张克仁, 段必让, 杨根应, 高斌, 祁琛, 邓崇德, 孙亦骏, 林悦理, 陈晴晖, 文中干, 陈炳元. 我国7个省(自治区)9个民族人群红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症基因频率调查. 遗传与疾病, 1985, 2(2): 67-71. DOI
- [6] 杜传书, 许延康, 吴秋玲, 芮琳, 华小云. 中国人红细胞葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏症变异型研究——I. [Gd(-)黎族白沙型[Gd(-)Liahu-Baisha]. 中山医学院学报, 1981, (4): 723-728. DOI
- [7] 学者风采: 中山大学中山医学院杜传书教授. 中山大学研究生学刊: 自然科学、医学版, 2002, (1): 112-115. DOI
- [8] 杜传书, 许延康, 华小云, 吴秋玲, 刘良斌, 吴敏, 翁咏农. 中国人红细胞葡萄糖 6-磷酸脱氢酶变异型的研究III. Gd(-)苗族白沙型. 遗传学报, 1984, 11(2): 153-158. DOI
- [9] 杜传书, 何政贤. 遗传性红细胞噬啉 5'-核苷酸酶缺乏症: 一例报告. 中华血液学杂志, 1990, 11(11): 567-569. DOI
- [10] 谢江新, 杜传书. 红细胞酶测定法及中国人正常值XIII. 噬啉 5'核苷酸酶. 遗传与疾病, 1989, 6(3): 162-163. DOI
- [11] 杜传书. 红细胞酶测定法及中国人正常值——X-磷酸丙糖异构酶. 遗传与疾病, 1991, 8(4): 199. DOI
- [12] 杜传书 佟莉贞. 一例遗传性红细胞葡萄糖磷酸异构酶缺乏症. 中华血液学杂志, 1992, 13(10): 509-511. DOI
- [13] 杜传书, 陈路明, 王菁, 朱勇德. 遗传性红细胞葡萄糖磷酸异构酶缺乏症一例及其变异型鉴定. 中国病理生理杂志, 1993, 9(3): 338-341. DOI
- [14] 华小云, 杜传书. 红细胞葡萄糖磷酸异构酶的测定及中国人正常值. 临床检验杂志, 1987, 5(1): 9-10. DOI
- [15] 杜传书, 王菁, 陈路明. 中国人中所见的六种葡萄糖 6—磷酸脱氢酶基因的点突变. 中华血液学杂志, 1993, 14(8): 395-398. DOI
- [16] 杜传书, 曹乐东, 赵崇义, 陈路明, 王菁. 中国人中的

一种新的G6PD基因突变——外显子VIcDNA592 C→T.
中华医学遗传学杂志, 1994, 11(3): 129–131. [DOI](#)

- [17] Du CS, Ren XQ, Chen LM, Jiang WY, He YS, Yang M.
Detection of the most common G6PD gene mutations in
Chinese using amplification refractory mutation system.
Hum Hered, 1999, 49(3): 133–138. [DOI](#)